

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年2月17日 (17.02.2005)

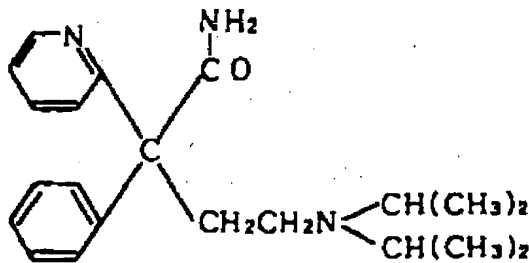
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/014548 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 213/56, B01D 9/02, A61K 31/4402, A61P 9/06 (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009045 (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2004年6月21日 (21.06.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2003-206904 2003年8月8日 (08.08.2003) JP (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 富昭 (YAMAMOTO, Tomiaki) [JP/JP]; 〒5030125 岐阜県安八郡安八町牧字十八町3750番地 住友化学株式会社内 Gifu (JP). 井上 治幸 (INOUE, Haruyuki) [JP/JP]; 〒5030125 岐阜県安八郡安八町牧字十八町3750番地 住友化学株式会社内 Gifu (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING LOW-MELTING CRYSTAL OF FREE DISOPYRAMIDE BASE

(54) 発明の名称: ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法



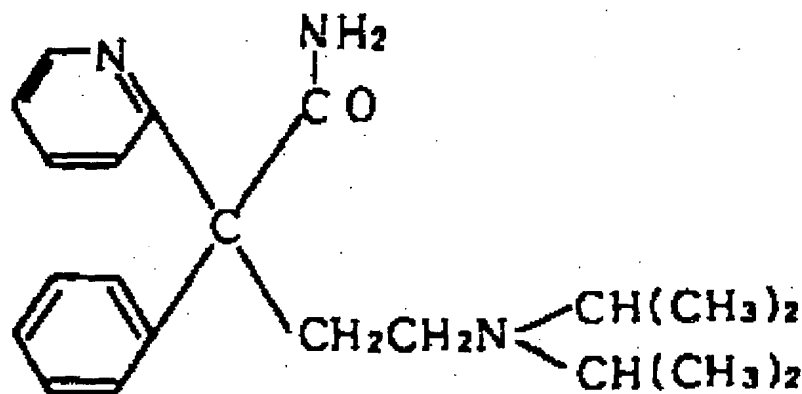
(57) Abstract: A process for producing low-melting crystals of a free disopyramide base which comprises the step of dissolving in a solvent the free disopyramide base represented by the following formula, the step of crystallizing the base from the solution obtained, and the step of aging the crystals, characterized in that the solvent is a mixed solvent comprising toluene and one or two hydrocarbon solvents selected between heptane and hexane. The process enables low-melting crystals of a free disopyramide base to be stably produced in high yield on an industrial scale.

/ 続葉有 /



(57) 要約:

本発明は、下記式で表されるジソピラミド遊離塩基を溶媒に溶解させる工程、得られた溶液から結晶化させる工程および熟成させる工程を含むジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法であって、溶媒が、ヘプタンおよびヘキサンから選ばれる1または2種の炭化水素系溶媒とトルエンよりなる混合溶媒であることを特徴とする、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法である。本発明により、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を、工業的規模で安定的かつ高収率で製造できる方法を提供することができる。



明細書

ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法

技術分野

本発明は、不整脈治療剤として有用なジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の
5 製造方法に関する。

背景技術

不整脈治療剤として使用されているジソピラミド（Disopyramide、 α -(2-ジイソ
プロピルアミノエチル)- α -フェニル-2-ピリジンアセトアミド）は、遊離塩基とリ
ン酸塩が使用されている。このうち、ジソピラミド遊離塩基は、結晶多形を有し、
10 低融点型結晶（85～87℃）と高融点型結晶（95～98℃）の二つの結晶形
が存在するが（医薬品インタビューフォーム「リスモダンカプセル」，2003
年3月改訂，p. 4）、製剤上溶出性などの点より、低融点型結晶が好ましいと
されている。二つの結晶形のうち、高融点型結晶が熱力学的に安定であり、低融
点型結晶は高融点型結晶に変換しやすいため、製造上、製剤上の厳密な管理が必
15 要である。

発明の開示

これまでに、ジソピラミド遊離塩基の結晶を得る方法が報告されている（米国
特許第3225054号明細書および特開昭56-139461号公報参照）。
例えば、米国特許第3225054号明細書では、ジソピラミド遊離塩基をヘキ
20 サンから結晶化させる方法が開示されているが、得られた結晶の融点は94.5
～95℃であり、高融点型結晶であった。

また特開昭56-139461号公報においては、ジソピラミド遊離塩基をヘ
キサノーエタノールの95：5混合溶媒から結晶化させる方法が開示されている。
この方法では、融点84～86℃の低融点型結晶が得られているが、回収率が5
25 1～59%と低く、有利な方法とは言えなかった。

本発明の目的は、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を、工業的規模で安定
的かつ高収率で製造できる方法を提供することである。

本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意研究を行った。その結果、ジソ

ピラミド遊離塩基を炭化水素系溶媒とトルエンよりなる混合溶媒系より結晶化させることにより、低融点型結晶を安定的に得ることができることを見出した。

さらに、乾燥温度を一定温度以下に保持することにより、高融点型結晶に変換しないことを見出して本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は以下の

5 とおりである。

(1) ジソピラミド遊離塩基を溶媒に溶解させる工程（以下、溶解工程ともいう。）、得られた溶液から結晶化させる工程（以下、結晶化工程ともいう。）および熟成させる工程（以下、熟成工程ともいう。）を含むジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法であって、溶媒が、ヘプタンおよびヘキサンから選ば
10 れる 1 または 2 種の炭化水素系溶媒とトルエンよりなる混合溶媒であることを特徴とする、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法。

(2) 炭化水素系溶媒およびトルエンよりなる混合溶媒の比率（炭化水素系溶媒：トルエン）が、容量比 4：1～7.5：1 である上記 (1) 記載の製造方法。

(3) 炭化水素系溶媒およびトルエンよりなる混合溶媒の使用量が、ジソピラミ
15 ド遊離塩基 1 g に対して 4 ml～4.5 ml である上記 (1) または (2) 記載の製造方法。

(4) 結晶化工程における攪拌速度が、翼先端速度で $4\text{ m/s} \sim 6\text{ m/s}$ である上記 (1)～(3) のいずれかに記載の製造方法。

(5) 熟成工程における攪拌速度が、翼先端速度で $2\text{ m/s} \sim 3\text{ m/s}$ である上
20 記 (1)～(4) のいずれかに記載の製造方法。

(6) さらに、結晶化・熟成させたジソピラミド遊離塩基の結晶を 60°C 以下の温度で乾燥させる工程（以下、乾燥工程ともいう。）を含むことを特徴とする、上記 (1)～(5) のいずれかに記載の製造方法。

発明の詳細な説明

25 以下、本発明のジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法（以下、単に本発明の製造方法という。）について詳細に説明する。

本発明の製造方法は、

(a) ジソピラミド遊離塩基を、ヘプタンおよびヘキサンから選ばれる 1 または

2種の炭化水素系溶媒とトルエンよりなる混合溶媒に溶解させる工程（溶解工程）、

（b）溶解工程で得られた溶液から結晶化させる工程（結晶化工程）、および

（c）結晶化工程の後、熟成させる工程（熟成工程）を含む方法であり、

5 さらに、

（d）結晶化・熟成させたジソピラミド遊離塩基の結晶を60℃以下の温度で乾燥させる工程（乾燥工程）を含んでもよい方法である。

このような工程を経ることにより、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を、工業的規模で、安定的かつ高収率で得ることができる。

10 以下に、各工程について詳細に説明する。

（a）溶解工程

溶解工程に用いられるジソピラミド遊離塩基は、公知の方法（例えば、上記特許文献1に記載の方法）によって、製造された結晶を用いることができる。また、医薬品として使用されているジソピラミドリン酸塩を塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）で処理することにより遊離塩基に導いたものを使用してもよい。

溶解工程に用いられるジソピラミド遊離塩基の結晶形は如何なるものであってもよく特に限定されないが、高融点型結晶、または高融点型結晶と低融点型結晶の混合物が好ましい。

20 溶解工程に用いられる炭化水素系溶媒は、ヘプタンまたはヘキサン単独でも、あるいはこれらの混合物であってもよい。混合する場合は、任意の割合で混合すればよい。

ジソピラミド遊離塩基を炭化水素系溶媒とトルエンよりなる混合溶媒に溶解させる場合、予め炭化水素系溶媒とトルエンを混合したものにジソピラミド遊離塩基を溶解させてもよく、また一方の溶媒に溶解させた後に、他方の溶媒を加えてもよい。一方の溶媒に溶解させた後に、他方の溶媒を加える場合は、溶解度が高いトルエンに溶解させた後に、炭化水素系溶媒を加えるのが好ましい。

さらには、ジソピラミドリン酸塩の塩基処理により得られるジソピラミド遊離

塩基を用いる場合は、ジソピラミドリン酸塩をアルカリ性水溶液（例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等）で処理した後遊離したジソピラミドを、炭化水素系溶媒とトルエンとの混合溶媒で抽出した溶液を用いてもよい。

- 炭化水素系溶媒およびトルエンよりなる混合溶媒において、炭化水素系溶媒とトルエンの比率（炭化水素系溶媒：トルエン）は、容量比 4 : 1 ~ 7.5 : 1 であり、好ましくは容量比 4.7 : 1 ~ 6.3 : 1 である。当該容量比が 4 : 1 より小さくなると、回収率が低下する虞があり、容量比が 7.5 : 1 より大きくなると結晶化しなかったり、高融点型の針状結晶が析出する虞がある。

- 炭化水素系溶媒およびトルエンよりなる混合溶媒の使用量は、ジソピラミド遊離塩基 1 g に対して 4 ml ~ 4.5 ml であり、好ましくは 4.2 ml ~ 4.3 ml である。混合溶媒の使用量がジソピラミド遊離塩基 1 g に対して 4 ml より少ないと、ジソピラミド遊離塩基を完全に溶解させるにくくなる傾向があり、4.5 ml より多い場合、回収率が低下する虞がある。

- 溶解工程における、溶解温度は、ジソピラミド遊離塩基の結晶が十分溶解できる温度であれば、特に限定されないが、通常 60 ~ 80℃ である。

溶解工程において得られた溶液は、そのまま次の結晶化工程に付することができるが、夾雑物を除くために熱時濾過してから、結晶化工程に付してもよい。

(b) 結晶化工程

- 本発明の製造方法において結晶化工程とは、溶解工程で得られたジソピラミド遊離塩基の溶液から結晶が析出し始めてから析出がほぼ終了するまでの工程である。

具体的には溶解工程でジソピラミド遊離塩基を炭化水素系溶媒とトルエンとの混合溶媒に溶解した温度（例えば、60 ~ 80℃）から徐々に低下させ、結晶が析出し始めると（約 38 ~ 40℃）、結晶化熱により温度が上昇し始め、結晶がほぼ析出すると結晶化熱の発生が収まり、温度上昇が止まる。

- したがって、系中の温度をモニターすることにより、結晶化熱による温度上昇が止まる時点を結晶化工程の終点とすることができる。

なお、結晶化熱により上昇する温度はスケール、容器の形状等により異なるので、系中の温度をモニターしながら、適宜決定すればよい。

結晶化工程においては、一定の低融点型結晶を得るために、結晶析出前に低融点型の種結晶を添加することが好ましい。

種結晶の使用量としては、原料のジソピラミド遊離塩基 100 g あたり 5 ~ 20 mg で良い。

- 5 種結晶の添加温度は、結晶が析出し始める直前が好ましく、具体的には、35 ~ 55℃であり、好ましくは45 ~ 50℃である。

- 結晶化工程においては、円滑に結晶を析出させるために、攪拌下で行うことが好ましく、攪拌速度としては、翼先端速度で 4 m/s ~ 6 m/s が好ましく、4.5 m/s ~ 5.5 m/s がより好ましい。翼先端速度が 4 m/s より遅いと高融点型結晶が析出しやすくなり、6 m/s より速いと攪拌が過負荷になり、インペラーやモーターが破損する虞がある。
- 10

結晶化工程の時間は、結晶化熱による温度の上昇速度がスケール、容器の形状、攪拌速度等により異なってくるので、系中の温度をモニターしながら、適宜決定すればよい。

15 (c) 熟成工程

本発明の製造方法において熟成工程とは、結晶化工程の後、回収率を向上させ、かつ系内の低融点型結晶を均質化・安定化させる工程をいう。

- 具体的には、結晶化工程において結晶化熱による温度上昇が収まった後、温度を徐々に低下させながら、攪拌させることにより、回収率を向上させ、系内の低融点型結晶の均質化を図ることができる。
- 20

熟成の時間は特に限定はなく、好ましくは2時間~5時間、より好ましくは3時間~4時間である。

- 熟成工程における冷却速度は、段階的に冷却することが好ましい。例えば、結晶化熱による温度上昇が止まった温度から 35℃までは 40 ~ 80 分、35 ~ 25℃は 40 ~ 80 分、25 ~ 20℃は 80 ~ 120 分で冷却する。
- 25

熟成工程における攪拌速度は、翼先端速度で 2 m/s ~ 3 m/s が好ましく、2.5 m/s ~ 2.7 m/s がより好ましい。翼先端速度が 3 m/s より速いと高融点型結晶に変換しやすく、2 m/s より遅いと結晶が沈降する傾向がある。

このようにして、結晶化・熟成された結晶は、濾過・洗浄することにより、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を単離することができる。

濾過法としては、公知の方法、例えば、自然濾過、減圧濾過、加圧濾過、遠心濾過、プレス濾過等の如何なる方法であってもよく、スケール等に適した方法を適宜選択すればよい。

洗浄する溶媒としては、炭化水素系溶媒とトルエンとの混合溶媒または炭化水素系溶媒が好ましく、回収率の観点からは、炭化水素系溶媒のみにより洗浄するのがより好ましい。

本発明の製造方法において攪拌に用いられる攪拌翼は、一般的な攪拌装置に用いられるものであれば特に制限されないが、具体例としては傾斜パドル翼、平パドル翼、プロペラ翼、アンカー翼、ファドラー翼、タービン翼、ブルマージン翼、マックスブレンド翼（住友重機械工業製）、フルゾーン翼（神鋼パンテック製）、リボン翼、スーパミックス翼（佐竹化学機械工業製）等が挙げられ、プロペラ翼、アンカー翼、ファドラー翼等が好ましい。

なお、翼先端速度は、 π を円周率、 ϕ を攪拌翼の直径（m）、 n を回転数（r p s）として、次式により算出することができる。

$$\text{翼先端速度 (m/s)} = \pi \times \phi \times n$$

(d) 乾燥工程

上記のようにして単離されたジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶は、公知の乾燥方法、例えば、風乾、通風乾燥、減圧乾燥等により乾燥することができ、減圧乾燥が好ましい。

減圧乾燥する場合、減圧度は1.3 kPa～4 kPaの範囲が好ましい。減圧度が4 kPaより高いと乾燥速度が遅くなる傾向があり、1.3 kPaより低いと、耐圧容器の設備が必要になるため、工業的に不利になる傾向がある。

乾燥工程においては、乾燥温度が高いと低融点型結晶が高融点型結晶に変換しやすくなるため、65℃以下で乾燥するのが好ましく、60℃以下で乾燥するのがより好ましい。乾燥温度の下限は特に限定はないが、乾燥速度が遅くなるため、40℃以上で乾燥するのが好ましい。

実施例

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例 1

- 5 n-ヘプタン (140 ml) とトルエン (35 ml) の混合溶媒にジソピラミド遊離塩基 (40 g) を加えて 65℃ に加熱して溶解した。翼先端速度 5.18 m/s で攪拌しつつ放冷し、45℃ になったところで、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を種結晶として少量添加し、結晶化させた。系内中の温度をモニターし、結晶化熱による温度上昇が収まった時点 (46℃) で翼先端速度を 2.59 m/s に低下させ、20℃ まで 3 時間 20 分かけて冷却しながら熟成させた。
- 10 結晶を濾過、n-ヘプタン (10 ml) で洗浄した後、減圧下 (3 kPa) に 60℃ で 5 時間かけて乾燥し、ジソピラミド遊離塩基結晶 (35.4 g) を得た。回収率 88.5%, 融点 86.1℃

実施例 2

- 15 n-ヘプタン (140 ml) とトルエン (22.4 ml) の混合溶媒にジソピラミド遊離塩基 (40 g) を加えて 67℃ に加熱して溶解した。翼先端速度 5.2 m/s で攪拌しつつ放冷し、約 45℃ になったところで、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を種結晶として少量添加し、結晶化させた。系内中の温度をモニターし、結晶化熱による温度上昇が収まった時点 (46℃) で翼先端速度を 2.59 m/s に低下させ、20℃ まで 3 時間 20 分かけて冷却しながら熟成させた。
- 20 結晶を濾過、n-ヘプタン (10 ml) で洗浄した後、減圧下 (3 kPa) に 60℃ で 5 時間かけて乾燥し、ジソピラミド遊離塩基結晶 (37.0 g) を得た。回収率 92.5%, 融点 85.9℃

実施例 3

- 25 水 (1000 ml) に溶解したリン酸ジソピラミド (271.5 g) に n-ヘプタン (600 ml) とトルエン (156 ml) を加えた。23~27℃ で 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) を 50 分かけて滴下した。このときの水層の pH は 12.65 であった。分液し、有機層を 67℃ に加熱し、250

m l の温水で2回洗浄した。有機層にラジオライト (10 g) を加えて濾過、n-ヘプタン (137.5 ml) で洗浄した。濾液を翼先端速度 5.2 m/s で攪拌しつつ、45℃まで冷却したところで、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の種結晶を加え結晶化させた。系内中の温度をモニターし、結晶化熱による温度上昇が収まった時点 (46℃) で翼先端速度を約 2.6 m/s に低下させ、20℃まで4時間かけて冷却しながら熟成させた。結晶を濾過、n-ヘプタン (100 ml) とトルエン (17.5 ml) の混合溶媒で洗浄した後、減圧下 (3 kPa) に60℃で7時間乾燥し、ジソピラミド遊離塩基の結晶 (197.4 g) を得た。回収率 93.7% 融点 85.7℃

10 実施例 4

n-ヘプタンの代わりに、n-ヘキサンを140 ml 用いた以外は、実施例 2 と同様に行い、ジソピラミド遊離塩基の結晶 (37.2 g) を得た。回収率 93.0% 融点 85.9℃

比較例 1

15 実施例 3 で得られたジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を、70℃で7時間さらに乾燥した。得られた結晶の融点は 96.3℃であり、高融点型結晶に変換していた。

比較例 2

特開昭 56-139461 号公報の実施例 2 または 3 の再結晶を追試したが、
20 回収率は 82% 程度であり、さらには、ジソピラミド遊離塩基の高融点型結晶と低融点型結晶が得られる場合があり、安定してジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶が得られなかった。

産業上の利用可能性

本発明の製造方法によれば、ジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶を工業的規模で、高収率かつ安定的に製造できる方法が提供される。
25

本出願は、日本で出願された特願 2003-206904 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. ジソピラミド遊離塩基を溶媒に溶解させる工程、得られた溶液から結晶化させる工程および熟成させる工程を含むジソピラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法であって、溶媒が、ヘプタンおよびヘキサンから選ばれる1または2種の炭化水素系溶媒とトルエンよりなる混合溶媒であることを特徴とする、ジソピ
5 ラミド遊離塩基の低融点型結晶の製造方法。
2. 炭化水素系溶媒およびトルエンよりなる混合溶媒の比率（炭化水素系溶媒：トルエン）が、容量比4：1～7.5：1である請求項1記載の製造方法。
3. 炭化水素系溶媒およびトルエンよりなる混合溶媒の使用量が、ジソピラミ
10 ド遊離塩基1gに対して4ml～4.5mlである請求項1または2記載の製造方法。
4. 結晶化させる工程における攪拌速度が、翼先端速度で4m/s～6m/sである請求項1～3のいずれかに記載の製造方法。
5. 熟成させる工程における攪拌速度が、翼先端速度で2m/s～3m/sで
15 ある請求項1～4のいずれかに記載の製造方法。
6. さらに、結晶化・熟成させたジソピラミド遊離塩基の結晶を60℃以下の温度で乾燥させる工程を含むことを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D213/56, B01D9/02//A61K31/4402, A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/56, B01D9/02//A61K31/4402

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 56-139461 A (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.), 30 October, 1981 (30.10.81), (Family: none)	1-6
A	US 3225054 A (G.D. SEARLE & CO.), 21 December, 1965 (21.12.65), & ZA 6202057 A & AU 6217686 A & CA 738995 A & GB 948860 A & DE 1470216 B	1-6
A	GUNNING, S.R. et al., Polymorphism of disopyramide, Journal of Pharmacy and Pharmacology, October, 1976, Vol.28; No.10, p.758-61	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"P"

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 September, 2004 (02.09.04)Date of mailing of the international search report
21 September, 2004 (21.09.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.